1898

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Bonn.

Lane Medical Library

Der Einfluss der Toxine des Bact. typhi und des Bact. coli commune auf die Leukocyten,

eine differential-diagnostische Studie.

Inaugural-Dissertation

bei der

Meldung zum Doctorexamen

der hohen medicinischen Facultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität zu Bonn

vorgelegt im Februar 1898

von

Fr. Steinhaus.

Gelsenkirchen.
Druck und Verlag von Carl Bertenburg.
1898.

Dem Andenken
an meine teure, unvergessliche Mutter
in dankbarem Gefühle
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152003_0163

Die bakteriologische Forschung weist eine Epoche auf, in der man sich bemühte, den Nachweis zu führen, dass das im Darme des Menschen schmarotzende Bact. coli commune (Escherich) und das Bact. typhi (Eberth) identisch seien. Auf Grund des eventuellen Identitätsnachweises sollte dann die Annahme aufgestellt werden, dass unter bestimmten, weiter nicht bekannten Bedingungen, die im Organismus herrschten, das gewöhnlich nicht schädliche Bact. coli commune pathogene Eigenschaften annehme und das Krankheitsbild erzeuge, das den Typhus abdominalis umfasst.

Es waren namentlich die französischen Forscher Rodet und Roux, sowie Herman und Wurtz, die es unternahmen, diese Annahme einer Identität beider Mikroorganismen durch Versuche zu stützen.

In der mir zugänglichen Litteratur fand ich eine Arbeit, die im bakteriologischen Institut in Würzburg unter der Leitung Lehmanns von Unkelhäuser[1]) verfasst worden ist.

Der Verfasser sucht durch Experimente einen Beitrag zu liefern für die skizzierte Annahme. Er beabsichtigte bei seinen Versuchen, die differierenden Eigenschaften des Bact. typhi und des Bact. coli commune dadurch zu eliminieren, dass er beide unter gleiche Ernährungs- und Wachstumsbedingungen brachte. Es ist bekannt, dass das Bact. coli auf den gewöhnlichen Nährböden üppiger wächst als das Bact. typhi, weil sie sauer sind und dem Bact. coli günstigere Ernährungsverhältnisse bieten. Es lag daher nahe, die Nährböden neutral und auch alkalisch zu machen. Unkelhäuser züchtete nun auf den neutralen und alkalischen Nährböden Colonieen beider Bakterienarten und fand, dass in der zweiten auf neutral reagierendem Nährboden gezüchteten Generation beide Arten sich weder makro- noch mikroskopisch unterschieden. In hohem Grade bemerkenswert scheint es ihm, dass das Bact.

coli commune in dieser zweiten auf neutral reagierendem Nährboden gezüchteten Generation die Gährfähigkeit für Bouillon verloren hatte.

Ausserdem gelang es Unkelhäuser, das Bact. coli durch Züchtung auf mineralischen Nährböden dahin zu bringen, dass es in der Milch um 24 Stunden später als unter gewöhnlichen Stoffwechselbedingungen Coagulation hervorriet, woran er die Hoffnung knüpft, durch bestimmte chemische Zusammensetzung des Nährbodens die Coagulation beseitigen zu können.

Des weiteren bemerkt Unkelhäuser, dass die Typhusbacillen der ersten saueren Generation, auf gewöhnliche Bouillon gebracht, sich sehr träge bewegen und dass die der zweiten saueren Generation als kurze plumpe Stäbchen imponierten.

Das ist ein ernstlicher Versuch, beide Bakterien zu identificieren, der Beachtung verdient.

Unkelhäuser gesteht nun ein, dass es ihm nicht gelungen ist, dem Typhusbacillus durch Züchtung auf sämtlichen gewählten verschiedenen Nährböden die Eigenschaft zu verleihen, Milch zur Coagulation zu bringen. Es bleibt demnach ein ausserordentlich wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen dem Bact. typhi und dem Bact. coli commune bestehen, abgesehen davon, dass es nicht möglich war, den Bacillus typhi in den Besitz der Fähigkeit zu setzen, in zuckerhaltigen Nährböden eine Gährung hervorzurufen.

Der Verfasser erklärt ausdrücklich, dass es darauf ankomme, beide Bakterien unter gleiche Ernährungsverhältnisse zu bringen, damit der gleiche Stoffwechsel sich vollzieht und dieselben Functionen resultieren. Da nun das Bact. typhi, unter denselben Bedingungen wie das Bact. coli commune gezüchtet, durchaus nicht die Eigenschaften des letzten annimmt und umgekehrt, was als logische Forderung für einen Identitätsnachweis hingestellt werden muss, so ist der Versuch, beide Bakterien als Variationen einer und derselben Art aufzufassen, als gescheitert anzusehen.

Gegenüber den Versuchen, die Identität des Bact. typhi und des Bact. coli commune zu erschliessen, stehen andere Arbeiten, die den gegenteiligen Zweck verfolgen, nämlich den experimentellen Beweis dafür zu erbringen, dass beide Bakterien ganz verschiedene Individuen sind. In den letzten Jahren sind mehrere Arbeiten erschienen, nach denen wesentliche Unterschiede zwischen beiden Bakterien aufgedeckt worden sind. Es sei mir gestattet, ehe ich

zu einem Berichte über meine Versuche übergehe, die wesentlichen Punkte dieser Arbeiten hier zusammenzustellen.

Durch über Jahre sich hinziehende Experimente ist es gelungen, bestimmte differential-diagnostische Merkmale für das Bact. typhi und das Bact. coli commune aufzustellen. Dunbar[2]) fasst dieselben in einer Arbeit dahin zusammen, dass das Bact. coli commune in zuckerhaltigen Nährlösungen reichliche Mengen Gas entwickelt, dass es Milch zur Coagulation bringt und Indolreaction erzeugt. Ausserdem ist dem Bact. coli commune gegenüber anderen Bakterien der Coli-Gruppe eine Beweglichkeit eigentümlich. Das Bact. typhi besitzt im Gegensatz dazu kein Gährungsvermögen, ausserdem bringt es Milch nicht zur Coagulation und erzeugt keine Indolreaction. Die Beweglichkeit ist auch bei ihm vorhanden. Das sind die wesentlichen Unterschiede zwischen beiden, die stets nachgewiesen werden müssen, wenn man den Beweis dafür erbringen will, dass es sich bei angestellten Experimenten um Typhus- oder Colibacillen handelt. Dunbar erklärt in seiner Arbeit, die noch eine Zusammenstellung verschiedener anderer Methoden enthält, diese sämtlich für wertlos. Das betrifft die Trennung des Bact. typhi und Bact. coli commune vermittelst Citronensäure und Methylviolett nach Uffelmann, Kartoffelgelatine nach Holz und Carbolzusatz nach den Angaben von Chantemesse, Vidal, Parietti, Vincent und Thoinot. —

Ein weiterer Versuch, die unterscheidenden Merkmale der beiden Bakterien zu mehren, ist in dem Verfahren zu erblicken, das Elsner[3]) in Anwendung gebracht hat. Er fand, dass bei einer Verminderung des Peptongehaltes in Nährböden viele Bakterien ihre Vegetationsfähigkeit verloren. Das gab ihm Veranlassung, systematisch Chemikalien zu den Nährböden hinzuzusetzen, in der Hoffnung, alle Bakterien, die aus den Faeces sich entwickelten, in ihrem Wachstum auszuschalten, womöglich dem Typhusbacillus vor dem Bact. coli commune einen Vorsprung in seinem Wachstum zu geben. Das Letztere gelang ihm nicht. Infolgedessen kam es nun darauf an, einen Nährboden zu construieren, auf dem Bact. typhi und Bact. coli commune in einem differencierten Wachstum gediehen. In dem Jodkali fand er eine Substanz, die, zu den Nährböden zugesetzt, die Differentialdiagnose ermöglichte. Zu einem Kartoffelextract und Gelatine, die den Nährboden zusammensetzten, fügte er 1% Jodkali hinzu. Dann wuchsen Bact. typhi und Bact. coli commune in einer leicht zu unterscheidenden Weise. Die Zeit der Entwicklung und die Grösse der Colonieen bilden hier die unterscheidenden Merkmale. Nach den Berichten,

die Brieger[4]) und Jemma[5]) über ihre Versuche mit diesem Verfahren an den Dejectionen von Typhuskranken erstatten, sind günstige Resultate damit zu erzielen.

Das verschiedene Verhalten des Bact. typhi und des Bact. coli commune auf den gewöhnlichen Nährböden gab Capaldi und Proskauer[6]) Veranlassung, beide Mikroorganismen in Bezug auf ihre Säurebildung zu prüfen, um aus dieser eventuell ein neues Mittel zur Differentialdiagnose zu gewinnen. Die genannten Autoren setzten zu Molke Milchsäure hinzu bis zur stark saueren Reaction, sterilisierten die Molke, neutralisierten und sterilisierten von neuem. Darauf wurden zu der Molke verschiedene Indicatoren gesetzt, von denen zwei eine Differenzierung bei dem Beschicken mit Culturen von Bact. typhi und Bact. coli commune ermöglichten: Brasilin und Fluorescin.

I. Brasilin: Die Typhusbacillen ändern die Farbe nicht.
Die Colibacillen machen die Molke heller.

II. Fluorescin: Die Typhusbacillen bewirken keine Veränderung.
Die Colibacillen heben die Fluorescenz auf.

Da die Molke ihnen ungeeignet schien, so construierten sie eine besondere Nährlösung, die folgende Zusammensetzung hatte:

Asparagin	2,0 g
Magn. sulf.	2,0 g
Citronensäure	5,0 g
Monokaliumphosph.	2,0 g
Calc. chlorat.	0,2 g

Die Nährlösung wurde abwechselnd mit 2 g

Traubenzucker	Raffinose
Lävulose	Maltose
Milchzucker	Mannose
Rohrzucker	

versetzt und eine alkalische Reaction des Gemisches durch Zusatz von NaOH erzeugt. Die mit den Typhusbacillen geimpften Röhrchen blieben in allen Fällen klar, während die mit Colibacillen geimpften nach 48 Stunden stark getrübt waren und deutliche Säure-Reaction aufwiesen.

Es wurde nun von Capaldi und Proskauer eine andere Nährlösung von folgender Zusammensetzung construiert:

Natr. chlorat.	0,02 g
Magn. sulfur.	0,01 g
Calc. chlorat.	0,02 g
Monokaliumphosph.	0,2 g

Statt Asparagin wurden andere N-haltige organische Körper der Lösung zugesetzt und später die Ammoniumsalze der organischen Säuren. Keine von den von den Autoren geprüften Substanzen kam dem Asparagin an Nährkraft gleich. Für den Typhusbacillus erwiesen sich alle Lösungen als ungeeignet. Die Versuchskette hatte das Ergebnis, dass das Bact. coli seinen Stickstoff sehr einfachen Verbindungen entnimmt, der Typhusbacillus dagegen complicierteren Verbindungen. Daraus lässt sich schon der Schluss ziehen, dass beide nicht identisch sind.

Da der Typhusbacillus am besten auf Nährböden wächst, die Eiweiss enthalten, wurden verschiedene Peptone und Gelatine geprüft. Das Witte'sche Pepton besass nach den Versuchen die beste Nährkraft für den Typhusbacillus. Dem Pepton wurde Mannit zugesetzt und es zeigte sich, dass der Typhusbacillus nach 18—20 Stunden in ein üppiges Wachstum eingetreten war, während das Bact. coli commune in seiner Entwickelung zurückblieb. Das Pepton wurde dann zerlegt, und es stellte sich heraus, dass auf dem nichtdialysierbaren Teil des Peptons + 0,1 Mannit der Typhusbacillus gut gedieh. Es wurde nun von den Experimentatoren die Säurebildung bei den verschiedenen Peptonen + Mannitzusatz geprüft. Die Versuche zeitigten das eigentümliche Resultat, dass auf dem Witte'schen Pepton und dem Kühne'schen Drüsenpepton + Mannit das Bact. coli commune eine schwach **alkalische**, das Bact. typhi dagegen eine **saure** Reaction erzeugte.

Capaldi und Proskauer fassen das Ergebniss ihrer schönen Versuche in folgenden zwei Sätzen zusammen:

I. Es giebt einen **eiweissfreien** Nährboden von der Zusammensetzung:

Asparagin	0,2 g
Mannit	0,2 g
Natr. chlorat.	0,02 g
Magn. sulfur.	0,01 g
Calc. chlorat.	0,02 g
Monokaliumphosph.	0,2 g,

auf dem ähnlich wie in der Lakmusmolke Bact. coli wächst und starke Säurereaction bildet, während die Typhusbacillen kaum merkbares Wachstum zeigen und die Reaction nicht verändern.

II. Es giebt einen **eiweissreichen** Nährboden von der Zusammensetzung:

Witte'sches Pepton	2,0 g
Mannit	0,1 g,

auf dem beide Bakterien wachsen, die Typhusbacillen eine starke Säurereaction nach 20 Stunden hervorrufen, die Colibacillen dagegen eine alkalische Reaction.

Damit ist ein sehr wertvolles Verfahren gefunden worden, das die Trennung der beiden Arten ermöglicht und sie als zwei gesonderte, selbständige Bakterien hinstellt. Es ist hier die sicher bedeutsame Vorbedingung erfüllt, dass beide Bakterien unter den Einfluss der gleichen Nährverhältnisse gestellt werden, die Unkelhäuser als primäre Forderung beanspruchte, um ihre Identität erschliessen zu können. Das Ergebnis ist, dass beide Arten ein wesentlich differentes Verhalten zeigen. Das von Capaldi und Proskauer angegebene Verfahren kann vorteilhaft zur Differentialdiagnose verwandt werden, zumal die Construction der Nährböden auf keine Schwierigkeiten stossen wird.

Bei Gelegenheit einer Typhusepidemie in Seehausen bei Magdeburg prüfte Schild [7]) die Desinfectionskraft des Formalin (40 %iges Formaldehyd) gegen Bact. typhi, Bact. coli (und Wasserbakterien). Er setzte zu 7 cbcm einer gewöhnlichen Nährbouillon eine bestimmte Menge Formalin nach der Sterilisation des Nährbodens hinzu und stellte Verdünnungsgrade des Formalin von 1 : 20,000 bis 1 : 1000 her. Bei der Züchtung der Bacillen auf diesen stufenweise weniger verdünnten Nährböden ergab sich, dass die Abimpfung von Typhusbacillen schon bei einer Verdünnung von 1 : 13,000 erfolglos blieb, also die Typhusbacillen bei diesem Verdünnungsgrade ihre Entwicklungsfähigkeit verloren hatten. Das Bact. coli cummune wuchs dagegen noch bei einer Verdünnung von 1 : 6000, besass demnach eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen das Formalin. Das Ergebnis der Untersuchungen wird von Schild so formuliert: Er empfiehlt Formalinbouillon, die im Verhältnis 1 : 7000 Formalin enthält. Es wird nach dem Elsner'schen Verfahren eine Cultur aus Dejectionen angelegt. Dann soll ein wiederholtes Klarbleiben der Bouillon beweisend für Typhus sein, ein Trübewerden für Bact coli commune. Stammt die Cultur aus dem Wasser, so ist ein Klarbleiben nicht entscheidend für Typhus, da verschiedene Wasserbakterien vielleicht nicht darin gedeihen, dagegen ist eine Trübung entscheidend gegen Typhus. „Formalin erweist sich also als geeignet als Hilfsmittel zur Unterscheidung des Bact. typhi von den beiden anderen Bakterien, Bact. coli commune (und Wasserbakterien)." —

Ob es sich bei dieser verschiedengradigen Resistenz gegen das Desinficiens Formalin um eine differente Eigenschaft beider Bakterienarten handelt oder ob nicht eine und dieselbe Art durch

Modification ihrer Wesenheit eine mehr oder minder hohe Widerstandsfähigkeit erlangt, ist an sich aus den Versuchen nicht zu erschliessen. Man müsste zur Verwertung des Ergebnisses noch zahlreiche Versuche anstellen, die von demselben Resultate begleitet wären, wenn im Voraus oder nachher die bisher erwähnten Kriterien für Bact. typhi und Bact. coli commune geprüft worden sind bei Verwendung der gezüchteten Culturen. Sollte sich die Constanz der Erscheinung als thatsächlich bestehend herausstellen, so wäre auch mit dem Schild'schen Verfahren eine neue biologische Eigenschaft gefunden, die es ermöglicht, eine Trennung zwischen den beiden Bakterienarten vorzunehmen.

Ein in hohem Grade bedeutungsvoller und interessanter Beitrag für die Trennung des Bact. typhi und des Bact. coli commune — eine Entdeckung, die augenblicklich noch die medicinische Welt in Erregung hält und mehr durch ihre Bedeutung für den Angriff der Infectionskrankheiten als durch ihren Wert als differentialdiagnostisch anwendbare Methode für die genannten Bakterien von Interesse ist — ist in den letzten Jahren durch die „specifische Immunitätsreaction" von R. Pfeiffer [8 u. 9]) geliefert worden. Da es hier nur darauf ankommt, eine kurze Zusammenfassung der bis jetzt ersonnenen Methoden zur Differenzierung des Bact. typhi und des Bact. coli commune zu geben, so beschränke ich mich darauf, das Wesen dieser von Pfeiffer sogenannten „specifischen Immunitätsreaction gegenüber dem Typhusbacillus" in wenigen Sätzen zu schildern. Das Serum des von Typhus abdominalis befallenen Menschen zeigt eine specifische, d. h. ihm allein zukommende Wirkung auf die Typhusinfection niederer Tiere. Diese Wirkung besteht darin, dass im Serum auftretende Schutzstoffe, die Pfeiffer „**Antikörper**" nannte, die Leibessubstanz der Bacillen angreifen, diese töten und zum Zerfall bringen, auflösen (daher auch „**Paralysine**" genannt). Pfeiffer beobachtete direkt diese paralysierenden Eigenschaften des Blutserum am Peritoneum. Was für unsere Zwecke von besonderer Wichtigkeit ist, ist die Thatsache, dass das Serum bei einer Infection mit Bact. coli commune diese Eigenschaften nicht entwickelte. Die Reaction ist daher mit vollem Rechte eine specifische zu nennen und kann als ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel für die Trennung des Bact. typhi von dem Bact. coli cummune verwandt werden.

Im Jahre 1894 machte Gruber [10—12]) die höchst eigentümliche und wichtige Beobachtung, dass beim Beschicken der Typhusbouilloncultur mit Blutserum von Typhuskranken die gewöhnlich gleichmässige Trübung der Bouillon nicht zu Stande kommt, sondern

dass die Bacillen sich in feinen, weissen Flocken zusammenballen, während die darüber und daneben befindliche Flüssigkeit nur leicht getrübt war oder ganz klar wurde. Gruber nannte dieses überraschende Phaenomen „**Agglutination**“ und führte den Nachweis, dass es bedingt sei durch besondere im Blutserum auftretende Stoffe, die er als „**Agglutinnie**“ bezeichnet. Auch im hängenden Tropfen im Hohlobjectträger entwickelte sich eine bis dahin unbekannte Erscheinung: die in das Typhusserum eingesäten Typhusbacillen wurden unbeweglich und lagen in Haufen geballt zusammen.

Fast gleichzeitig mit Gruber machte Pfeiffer dieselben Beobachtungen, so gleichzeitig, dass sich zwischen den beiden Forschern ein Prioritätsstreit um diese Entdeckung entsponnen hat. Pfeiffer erweiterte die Beobachtungen von Gruber durch die Prüfung der Bact. coli-Arten. Die von ihm untersuchten Colibacillen zeigten die angeführten Erscheinungen nicht: die Trübung der Bouillon blieb gleichmässig, im Typhusserum blieben die Colibacillen im Besitze ihrer vollen Beweglichkeit. „Es scheint in dieser Methode ein differential-diagnostisches Mittel von praktischer Bedeutung gewonnen zu sein“ (Pfeiffer). In der That sind mit diesen beiden Reactionen zwei Methoden entdeckt worden, die in durchaus überzeugender Weise, wie keine andere der vorhin erwähnten, den Beweis dafür erbringen, dass das Bact. typhi und das Bact. coli commune zwei in ihren biologischen Wesenseigentümlichkeiten durchaus verschiedene Mikroorganismen sind.

Die baktericide Wirkung der Leukocyten nun einerseits, die durch ihre Stoffwechselprodukte in eine innige Beziehung zu der Bekämpfung der Bakterien und Bakterienprodukte zu treten scheinen, und die schon lange bekannte Thatsache andererseits, dass beim Typhus abdominalis eine Hypoleukocytose besteht, musste den Gedanken entstehen lassen, eine Prüfung darüber anzustellen, ob nicht bei Einverleibung von Toxinen des Bact. typhi und des Bact. coli commune ein wesentlicher Unterschied in dem Verhalten der Leukocyten sich offenbaren würde, womit dann ein erneutes diagnostisches Unterscheidungsmerkmal der beiden Bakterienarten gewonnen werden könnte. Herr Prof. Bohland erteilte mir den Auftrag, in einer Reihe von Versuchen den eventuellen Beweis für die Richtigkeit der Annahme eines verschiedenen Einflusses der Toxine auf die Leukocyten zu erbringen. Das Resultat dieser Versuche soll nun in folgendem mitgeteilt werden. —

Versuchsanordnung.

Als Versuchsobjecte wurden Kaninchen benutzt. Da sich bei der Anstellung der Versuche ergab, dass das Blut durch eine einmalige Injection von Toxinen nicht unwesentlich verändert wurde, — in einer Reihe von Fällen hatte es seine normale Gerinnungsfähigkeit verloren — wurde, um das Resultat der Versuche nicht zu beeinträchtigen, für jeden Versuch ein neues Tier gewählt. Die Ohrmuschel wurde rasiert und dann die Haut nach den Regeln desinficiert. Die Blutentnahme erfolgte durch Einstich in die Randvene des Ohres und Aufsaugung des Blutes in die Thoma-Zeiss'sche Pipette regelmässig bis zur Marke 0,5, so dass eine Verdünnung von 1:20 hergestellt wurde. Da die Reizung der Haut durch den Aether eine vorübergehende Hyperaemie hervorrief, die sich in der stärkeren Füllung der Ohrvenen kundgab, wartete ich mit der Blutentnahme so lange, bis die Venen ihr normales Volumen wieder angenommen zu haben schienen. Die Blutmenge wurde in der bekannten Weise mit Gentianaviolett und $^1/_3{}^0/_0$igem Eisessig gemischt und gefärbt. Um eine gewisse Gleichmässigkeit in den Versuchen zu erzielen, liess ich jedes Versuchstier mindestens 12 Stunden hungern. Die Zählung der Leukocyten wurde nach dem von v. Jacksch in seinem Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden angegebenen Verfahren vorgenommen.

Als Material für die Injectionen dienten Toxine von Bact. typhi und Bact. coli commune. Die Reinkulturen erhielt ich aus dem hiesigen hygienischen Institute. Ich bereitete eine Bouillonculturaufschwemmung beider Bakterien, die ich für jeden Versuch 48 Stunden bei einer Temperatur von 35° C im Brutofen wachsen liess. Dann wurde die Cultur dem Einfluss eines Berkefeldfilters ausgesetzt, dessen einzelne Teile vorher durch Auskochen sterilisiert waren, und die klare Lösung, die die wirksamen Toxine enthält, den Tieren injiciert. Die Injectionen machte ich zum Teil subcutan, zum Teil intravenös (Ohrvene). Ich entnahm dann in einer Reihe von Versuchen, und zwar in den ersten fünf Versuchen mit Toxinen von Bact. typhi, nach 15, 30 und 60 Minuten post injectionem Blut, in sämtlichen anderen Versuchen nach 10, 20, 30, 60 Minuten. Immer betrug die Beobachtungsdauer der Wirkung einer Injection eine Stunde. Die Menge der injicierten Flüssigkeit entsprach zumeist dem Inhalte einer Pravaz'schen Spritze von 1,0 cbcm.

Es musste darauf ankommen, auch den Einfluss des Serum von an Typhus abdominalis erkrankten Menschen, das die wirk-

samen Toxine enthält, zu beobachten. Durch die Freundlichkeit der Herren Assistenzärzte der medicinischen Klinik, Dr. Roeder und Dr. Strasburger, die mir das Serum einer Anzahl von Typhuskranken bereitwillig zur Verfügung stellten, war ich in den Stand gesetzt, verschiedene Versuche mit Blutserum vorzunehmen, deren Ergebnis ich im Anschluss an die beiden Versuchsreihen mit Bact. typhi und Bact. coli commune mitteilen möchte.

Versuchsreihen.

Ich gehe nunmehr dazu über, das Ergebnis der vorgenommenen Versuche zusammenzustellen. Die anzuführenden Zahlen bedeuten die Anzahl der in 16 Gesichtsfeldern gefundenen Leukocyten und die Anzahl der im Cubikmillimeter Blut vorhandenen, resultierend aus der von v. Jaksch aufgestellten Gleichung.

I. Versuchsreihe mit Toxinen von Bact. typhi.

Die Cultur, mit der ich die Versuche anstellte, zeigte makroskopisch auf Agar das weinblattartige Wachstum. Um aber eine sichere Entscheidung darüber zu treffen, ob es thatsächlich Typhusbacillen waren, wurden die unbedingt erforderlichen Reactionen geprüft. Die Bacillen bewegten sich im hängenden Tropfen, es trat keine Milchgerinnung ein, ebenso fehlte die Gährung und die Indolreaction.

1. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	31. VIII				
2^{40} Injection	2^{30}	184	18.308	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	2^{55}	176	17.512	nach d. Inj.	5%
subcutan	3^{10}	110	10.945	„	41%
	3^{40}	180	17.910	„	

2. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	1. IX.				
4^{15} Injection	4^{05}	101	10.049	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	4^{30}	75	7462	nach d. Inj.	26%
subcutan	4^{45}	88	8756	„	
	5^{15}	107	10.646	„	

3. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	3. IX.				
3^{15} Injection	3^{15}	106	10.547	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	3^{30}	52	5174	nach d. Inj.	51%
subcutan	3^{45}	94	9353	„	
	4^{15}	162	16.144	„	

4. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	9. IX.				
6^{40} Injection	6^{30}	55	5472	vor d. Inj.	
0,5 Toxine	6^{55}	71	7064	nach d. Inj.	29%
subcutan	7^{15}	57	5671	„	
	7^{40}	65	6467	„	

5. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	13 IX.				
4^{15} Injection	4^{05}	58	5771	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	4^{30}	34	3383	nach d. Inj.	43%
subcutan	4^{45}	64	6368	„	
	5^{15}	55	5472	„	

6. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	2. XI.				
	7^{00}	103	10 248	vor d. Inj.	34% Zunahme
7^{10} Injection	7^{20}	139	13.830		63% Abnahme
1,0 cbcm Toxine	7^{30}	39	3880	nach d. Inj.	
intravenös	7^{40}	80	7960	„	
	8^{10}	190	18.905	„	

7. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	4. XI.				
10^{45} Injection	10^{35}	160	15.920	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	10^{55}	105	10.447	nach d. Inj.	34%
intravenös	11^{05}	136	15.532	„	
	11^{15}	139	13.830	„	
	11^{45}	185	18.407	„	

8. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	6. XI.				
10^{15} Injection	10^{05}	189	18.806	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	10^{25}	146	14.527	nach d. Inj.	23%
intravenös	10^{35}	108	10.746	„	43%
	10^{45}	1000	99.502	„	
	11^{15}	655	65.174	„	

9. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	8. XI.				
12^{05} Injection	11^{55}	162	16.119	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	12^{15}	144	14.328	nach d. Inj.	11%
subcutan	12^{25}	64	6368	„	61%
	12^{35}	461	4577	„	72%
	1^{05}	68	6766	„	

10. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	9. XI.				
10^{30} Injection	10^{20}	175	17.413	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	10^{40}	77	7662	nach d. Inj.	57%
subcutan	10^{50}	140	13.930	„	
	11^{00}	108	10.746	„	
	11^{30}	372	37.015	„	

Zur Uebersicht seien die Ergebnisse dieser 10 Versuche in einer etwas anderen Weise tabellarisch zusammengestellt:

No.	0 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.	Art der Injection	Abnahme in % n. 10-20 Min.
I.	18.308	—	17.512	—	10.945	17.910	1,0 subcutan	5% resp. 41%
II.	10.049	—	7462	—	8751	10.646	1,0 subcutan	26%
III.	10.547	—	5174	—	9353	16.114	1,0 subcutan	51%
IV.	5472	—	7064	—	5671	6467	0,5 subcutan	29% Zunahme
V.	5771	—	3383	—	6368	5472	1,0 subcutan	43%
VI.	10.248	13.830	—	3880	7960	18.905	1,0 subcutan	34% Zunahme / 63% Abnahme
VII.	15.920	10.447	—	15.532	13.830	18.407	1,0 intravenös	34%
VIII.	18.806	14.527	—	10.746	99.502	65.174	1,0 intravenös	23% resp. 43%
IX.	16.119	14.328	—	6368	4577	6766	1,0 subcutan	11% resp. 61%
X.	17.413	7662	—	13.930	10.741	37.015	1,0 subcutan	57%

Von Bedeutung für das Ergebnis dieser mit Toxinen des Bact. typhi angestellten Versuche ist der Blutbefund nach 10 resp. 15 Minuten. Derselbe ergiebt eine Abnahme der Leukocytenzahl im cbmm Blut bei den Versuchen II, III, V, VII und X nach 15 resp. 10 Minuten. Bei den Versuchen I, VIII und IX erreicht die Abnahme ihren Höhepunkt erst nach 20 resp. 30 Minuten, es ist aber eine deutliche Verminderung in der Zahl auch schon nach 15 resp. 10 Minuten vorhanden. Eine Ausnahmestellung nehmen die Versuche IV und VI ein. Was zunächst den letzteren betrifft, so ergab sich bei der ersten Zählung post injectionem eine Zunahme um 34%. — Die deutliche Abnahme um 63% nach 20 Minuten berechtigt mich aber wohl dazu, auch diesen Versuch als positiv zu bezeichnen, wobei unerörtert bleiben soll, durch welche Umstände die anfängliche Vermehrung der Leukocyten bedingt gewesen ist. Es wäre somit nur der Versuch IV als negativ aufzufassen. Ob hier die geringere Menge von 0,5 cbcm Toxinlösung den negativen Ausfall gezeitigt hat oder ob an sich die Toxine in diesem Falle ihren Einfluss auf die Leukocyten nicht im Sinne einer Hypoleukocytose ausgeübt haben, ist schwer zu entscheiden. Mit Rücksicht aber auf das Ergebnis der neun anderen Versuche ist wohl der Schluss nicht unberechtigt, dass hier die geringere Dosis von Toxinen, die in 0,5 cbcm der Bouillonlösung enthalten war, ihre Wirkung versagt hat. Es lässt sich das Resultat dieses Versuches auch mit dem der Versuche 89 und 90 von Jacob und Goldscheider [13]) vereinbaren, das die genannten Autoren

zu der Behauptung veranlasst, dass die abstossende Wirkung von geringen Dosen einer Substanz auf die Leukocyten infolge der geringen Concentration eine sehr geringe sein wird. Das Ergebnis dieser Versuchskette lässt sich dahin zusammenfassen, dass bei Injectionen von Toxinen des Bact. typhi innerhalb der Grenzen von 10—20 Minuten eine deutlich nachweisbare **Verminderung** der Zahl der Leukocyten im cbmm Blut eintritt. Nach Ablauf einer Stunde ist entweder die Wirkung der Toxine ausgeglichen, so dass beinahe die ursprüngliche Zahl der Leukocyten erreicht ist (Versuch I, II, V), oder es tritt eine mässige Hyperleukocytose ein (Versuch III, IV, VI, VII) oder gar eine excessive Hyperleukocytose (Versuch VIII und X). Wodurch diese Erscheinungen veranlasst werden, soll hier nicht erörtert werden, da es wesentlich auf die Feststellung einer Hypoleukocytose ankommt. Die Beobachtung einer Hyperleukocytose nach einer Verminderung der Leukocyten ist auch von Löwit [14]) sowie von Jacob und Goldscheider gemacht worden, so dass ich auf deren Arbeiten verweisen kann.

II. Versuchsreihe mit Toxinen von Bact. coli commune.

Für diese Versuche standen mir 3 Culturen zur Verfügung. Durch Gährung, Eiweisscoagulation und Indolreaction sowie Beweglichkeit wurde der Beweis erbracht, dass es sich um Bact. coli commune handelte. Die Bakterien der verschiedenen Culturen differierten nur insofern, als der Grad der Vergährungsfähigkeit ein verschieden grosser war. Da diese Beobachtung mir nicht den Beweis von principiell differierender Wesenheit der Bacillen zu geben schien, habe ich die mit den 3 Culturen angestellten Versuche als gleichwertig betrachtet und keine Trennung der Bakterien darnach vorgenommen.

I. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	27. X.				
5^{50} Injection	5^{40}	109	10.846	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	6^{00}	155	15.423	nach d. Inj.	40%
subcutan	6^{10}	150	14.925	„	
	6^{20}	145	14.428	„	

2. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	28. X.				
6^{40} Injection	6^{30}	126	12.537	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	6^{50}	127	12.637	nach d. Inj.	
intravenös	7^{00}	191	19.005	„	43%
	7^{10}	240	23.881	„	
	7^{40}	309	30.746	„	

3. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	24. XI.				
9^{55} Injection	9^{45}	123	12.239	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	10^{05}	189	19.701	nach d. Inj.	
subcutan	10^{15}	149	14.826	„	60%
	10^{25}	124	12.338	„	
	10^{55}	138	13.731	„	

4. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	26. XI.				
9^{45} Injection	9^{35}	129	12.836	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	9^{55}	225	22.388	nach d. Inj.	74%
subcutan	10^{05}	164	16 318	„	
	10^{15}	185	18.408	„	
	10^{45}	372	37.015	„	

5. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	28. XI.				
10^{25} Injection	10^{15}	120	11.940	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	10^{35}	135	13.433	nach d. Inj.	12%
intravenös	10^{45}	338	34.627	„	145%
	10^{55}	107	10.646	„	
	11^{25}	81	8060	„	

6. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	30. XI.				
9^{25} Injection	9^{15}	133	13.238	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	9^{35}	172	17.114	nach d. Inj.	29%
intravenös	9^{45}	204	20.299	„	53%
	9^{55}	242	24.080	„	
	10^{25}	123	12.239	„	

7. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	4. XII.				
5^{10} Injection	5^{00}	134	13.333	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	5^{20}	211	20.995	nach d. Inj.	58%
subcutan	5^{30}	169	16.816	„	
	5^{40}	238	23.682	„	
	6^{10}	294	29.254	„	

8. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	5. XII.				
10^{50} Injection	10^{40}	182	18.109	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	11^{00}	255	25.373	nach d. Inj.	39%
intravenös	11^{10}	143	14.229	„	
	11^{20}	101	10.050	„	
	11^{50}	100	9950	„	

9. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	7. XII.				
12^{20} Injection	12^{10}	109	10.846	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	12^{30}	156	15.522	nach d. Inj.	44%
intravenös	12^{40}	168	16.716	„	54%
	12^{50}	114	11.343	„	
	1^{20}	80	7960	„	

10. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenanzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenanzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	17. I.				
3^{30} Injection	3^{20}	130	12.935	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	3^{40}	203	20.199	nach d. Inj.	55%
subcutan	3^{50}	172	17.114	„	
	4^{00}	192	19.104	„	
	4^{30}	96	9552	„	

11. Versuch.

Injection	Tageszeit	Leukocytenzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	18. I.				
10^{20} Injection	10^{10}	160	15.920	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Toxine	10^{30}	220	21.891	nach d. Inj.	37%
intravenös	10^{40}	167	16.617	„	
	10^{50}	129	12.836	„	
	11^{20}	140	13.931	„	

Tabellarische Zusammenstellung.

No.	0 Min.	10 Min.	20 Min	30 Min.	60 Min.	Art der Injection	Zunahme in % n. 10-20 Min.
I.	10.846	15.423	14.925	14.428	—	1,0 cbcm subcutan	40%
II.	12.537	12.637	19.005	23.881	30.746	1,0 cbcm intravenös	43%
III.	12.239	19.701	14.826	12.338	13.731	1,0 cbcm subcutan	60%
IV.	12.836	22.388	16.318	18.408	37.015	1,0 cbcm subcutan	74%
V.	11.940	13.433	34.627	10.646	8060	1,0 cbcm intravenös	12% resp. 145%
VI.	13.238	17.114	20.299	24.080	12.239	1,0 cbcm intravenös	29% resp. 53%
VII.	13 333	20.995	16.816	23.682	29 254	1,0 cbcm subcutan	58%
VIII.	18.109	25.373	14 229	10.050	9950	1,0 cbcm intravenös	39%
IX.	10.846	15.522	16.716	11.343	7960	1,0 cbcm intravenös	44% resp. 54%
X	12 935	20.199	17.114	19.104	9552	1,0 cbcm subcutan	55%
XI.	15 920	21 891	16.617	12 836	13.931	1,0 cbcm intravenös	37%

Im Gegensatze zu den Versuchen mit Toxinen des Bact. typhi ergiebt sich bei Verwendung von Toxinen des Bact. coli commune eine **Vermehrung** der Leukocyten gemäss dem Blutbefund 10 resp. 20 Minuten post injectionem. Die Vermehrung war bei den angeführten 11 Versuchen eine constante und schwankte in ihrem Grade zwischen 12% und 74%, einmal betrug sie 145%. Da das Ergebnis bei sämtlichen 11 Versuchen das gleiche war, so dürfen wir die Schlussfolgerung ziehen, dass wir es sicherlich mit einer Constanz in der Erscheinung zu thun haben, die uns berechtigt, den Satz aufzustellen, dass bei Injectionen von Toxinen des Bact. coli commune eine nachweisbare Vermehrung der Leukocyten im cbmm Blut auftritt. Es hat sich also auf Grund der Versuche die a priori aufgestellte Annahme als richtig erwiesen, dass die Stoffwechselprodukte der beiden Bakterien eine wesentlich verschiedene Wirkung auf die Leukocyten haben würden.

III. Versuche mit Blutserum von an Thyphus abdominalis erkrankten Menschen.

Eine weitere Stütze für die Richtigkeit der Annahme müssen wir in den Versuchen erblicken, die mit dem Blutserum an Typhus abdominalis erkrankter Menschen vorgenommen wurden. Sporadisch im Herbst des vorigen Jahres auftretende und in der medicinischen Universitätsklinik behandelte Typhusfälle gaben mir willkommene Veranlassung, diese Versuche anzustellen. Im ganzen standen mir 8 Sera zur Verfügung, mit denen ich 9 Versuche zu machen in der Lage war.

Das Ergebnis dieser Versuche war folgendes:

I. Versuch mit Serum I.

(Die Gruber-Vidal'sche Reaction war positiv ausgefallen).

Injection	Tageszeit	Leukocytenzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	15. X.				
2^{20} Injection	2^{10}	130	12.935	vor d. Inj.	
0,5 cbcm Serum	2^{30}	80	7960	nach d. Inj.	39%
subcutan	2^{40}	200	19.901	„	
	2^{50}	415	40.294	„	
	3^{20}	140	13.930	„	

2. Versuch mit Serum II.

(Die Gruber-Vidal'sche Reaction war positiv ausgefallen).

Injection	Tageszeit	Leukocytenzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	19. X.				
5^{25} Injection	5^{15}	105	10.448	vor d. Inj.	
0,9 cbcm Serum	5^{35}	69	6866	nach d. Inj.	35 %
subcutan	5^{45}	395	39.303,4	„	
	5^{55}	—	—	„	
	6^{25}	115	11.443	„	

3. Versuch mit Serum III.

(Die Gruber-Vidal'sche Reaction war positiv ausgefallen).

Injection	Tageszeit	Leukocytenzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	29. X.				
5^{45} Injection	5^{35}	160	15.920	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Serum	5^{55}	55	5473	nach d. Inj.	66 %
subcutan	6^{05}	227	22.587	„	
	6^{15}	310	30.846	„	
	6^{45}	171	17.015	„	

4. Versuch mit Serum IV.

(Die Gruber-Vidal'sche Reaction war positiv ausgefallen).

Injection	Tageszeit	Leukocytenzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	4. XII.				
6^{30} Injection	6^{20}	174	17.313	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Serum	6^{40}	140	13.930	nach d. Inj.	20 %
subcutan	6^{50}	297	29.552	„	
	7^{00}	440	43.781	„	
	7^{30}	185	18 408	„	

5. Versuch mit Serum V.

(Die Gruber-Vidal'sche Reaction war positiv ausgefallen).

Injection	Tageszeit	Leukocytenzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	5. XII.				
3^{30} Injection	3^{20}	107	10.647	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Serum	3^{40}	43	4279	nach d. Inj.	61%
intravenös	3^{50}	125	12.438	„	
	4^{00}	434	43.184	„	
	4^{30}	117	11.642	„	

6. Versuch mit Serum III.

Injection	Tageszeit	Leukocytenzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	6. XII.				
9^{55} Injection	9^{45}	149	14.826	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Serum	10^{05}	149	14.826	nach d. Inj.	
subcutan	10^{15}	248	24.677	„	66%
	10^{25}	296	29.453	„	
	10^{55}	149	14.826	„	

Dieser Versuch verdient einige Beachtung. Das Serum zu demselben stammte von demselben Kranken wie das Serum Nr. III im Versuche 3. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung hatte sich zu dem Abdominaltyphus eine schwere Secundärinfection in Gestalt grosser Abscesse in den Achselhöhlen und den Oberarmen hinzugesellt. Es war daher von grossem Interesse, zu untersuchen, ob nicht durch die Secundärinfection mit Staphylococcen das Blutserum andere Eigenschaften bezüglich seiner Wirkung auf die Leukocyten angenommen hatte. Bevor ich den Versuch anstellte, entnahm ich aus einer Fingerkuppe Blut, um festzustellen, ob auch im Organismus eine Vermehrung der Leukocyten eingetreten war. Während man bei incomplicierten Fällen von Typhus abdominalis gewöhnlich eine unter der Norm liegende Ziffer findet, ergab in diesem Falle die Zählung 22,786 im cbmm, eine Zahl, die über dem Durchschnitt liegt, also eine Vermehrung beweist. Es stellte sich bei dem Tierversuche in der That heraus, dass die Wirkung des Serums auf die Leukocyten eine andere geworden war (s. Versuch 3), derart, dass eine Vermehrung der Leukocyten eintrat, wie die vorstehenden Zahlen lehren.

7. Versuch mit Serum VI.

(Die Gruber-Vidal'sche Reaction war positiv ausgefallen).

Injection	Tageszeit	Leukocytenzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	2. XII.				
9^{55} Injection	9^{45}	117	10.642	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Serum	10^{05}	175	17.413	nach d. Inj.	64%
intravenös	10^{15}	98	9751	„	
	10^{25}	98	9751	„	
	10^{55}	91	9055	„	

Dieser Versuch war von einem ähnlichen Resultate begleitet. Es handelte sich um einen Typhusfall, der durch eine Otitis media compliciert war. Der Versuch ist auch dadurch bemerkenswert, dass bei Verwendung einer und derselben Serumprobe die Gruber-Vidal'sche Reaction positiv war, während die Wirkung auf die Leukocyten sich in einer Hyperleukocytose zeigte.

8. Versuch mit Serum VII.

(Die Gruber-Vidal'sche Reaction war positiv ausgefallen).

Injection	Tageszeit	Leukocytenzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Zunahme in %
	14. I.				
9^{50} Injection	9^{40}	188	18.706	vor d. Inj.	
1,0 cbcm Serum	10^{00}	189	18.806	nach d. Inj.	
intravenös	10^{10}	218	21.691	„	15%
	10^{20}	367	36.517	„	
	10^{50}	243	24.179	„	

Zunächst ist hervorzuheben, dass auch in diesem Falle eine Hyperleukocytose resultierte, obwohl die gleichzeitig angestellte Gruber-Vidal'sche Reaction mit Erfolg gemacht worden war. Eine Erklärung für diese Erscheinung lässt sich vielleicht aus der Betrachtung des concreten Krankheitsverlaufes gewinnen. Ende December vorigen Jahres erkrankte die Patientin, die 22 Jahre alte Philippine K., an den Erscheinungen des Typhus abdominalis: Kopfschmerzen, Müdigkeit und Mattigkeit, Appetitlosigkeit und

Durchfall. Der am 28. XII. aufgenommene Status praesens erwähnt: Rechts hinten unten über den Lungen ist Andeutung von Rasselgeräuschen vorhanden. Das Abdomen ist aufgetrieben, in der Gegend des colon ascendens fühlt man Gurren. Die Milzdämpfung reicht in der mittleren Axillarlinie von der VIII.—XII. Rippe, nach vorn bis zum Rippenbogen; die Milz ist deutlich palpabel. Das Sensorium ist nicht frei, Patientin ist apathisch und schläfrig. Anfang Januar wurde die Gruber-Vidal'sche Reaction angestellt, deren Ausfall ein positiver war. Einige Tage darauf benutzte ich dieselbe Serumprobe zu einem Tierexperiment. Inzwischen waren am 10. Jan. die Prodromalerscheinungen einer Meningitis aufgetreten, die am 12. Januar von einem acuten Ausbruch allgemeiner Krämpfe bei völligem Bewusstseinsverlust gefolgt waren. Die Krankengeschichte enthält darüber folgende Notizen: Klonische Krämpfe der Extremitäten. Pupillen bald eng, bald weit; starke Cyanose, Schaum vor den Lippen. Bald ist das rechte, bald das linke untere Facialisgebiet klonisch beteiligt. Bei weitgeöffneten Lidern zeitweilig Nystagmus. Hände meist in Tetanusstellung. Atmung sehr unregelmässig. Plantar-Patellar und Achillessehnenreflexe fehlen. Nach einer Pause plötzliche Nackenstarre, Fixierung des Kopfes, Gesicht verzogen, Zwangsstellung der Augen nach oben. Abends Cheine-Stokes'sches Atmen. Crises encéphaliques. Später stellte sich Hauthyperaesthesie an den Extremitäten ein. Am 23. Januar erfolgte der Exitus letalis. Bei der Section konnte makroskopisch der Nachweis einer Meningitis nicht geführt werden. Es hatte also auch in diesem Falle eine Secundärinfection, die sich in einer Meningitis darstellte, die Wirkung des Serums auf die Leukocyten wahrscheinlich geändert.

9. Versuch mit Serum VIII.

(Die Gruber-Vidal'sche Reaction war positiv ausgefallen).

Injection	Tageszeit	Leukocytenzahl in 16 Gesichtsfeldern	Leukocytenzahl im cbmm Blut	Bemerk.	Abnahme in %
	29. I.				
6^{20} Injection	6^{10}	125	12.438	vor d. Inj.	
0,7 cbcm Serum	6^{30}	90	8955	nach d. Inj.	29%
subcutan	6^{40}	64	6368	„	50%
	6^{50}	181	18.009	„	
	7^{20}	83	8259	„	

Tabellarische Zusammenstellung.

No.	0 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.	Injection	Abnahme in %
I.	12.935	7960	19.901	40.294	13 930	0,5 cbcm subcutan	39%
II.	10.448	6866	39.303	—	11.443	0,9 cbcm subcutan	35%
III.	15.920	5473	22.587	30.846	17.015	1,0 cbcm subcutan	66%
IV.	17.313	13.930	29.552	43 781	18.408	1,0 cbcm subcutan	20%
V.	10 647	4279	12.438	43.184	11.642	1,0 cbcm intravenös	61%
VI.	14.826	14.826	24 677	29.453	14 826	1,0 cbcm subcutan	66% Zunahme
VII.	10.642	17.413	9751	9751	9055	1,0 cbcm intravenös	64% Zunahme
VIII.	18.706	18.806	21.691	36.517	24.179	1,0 cbcm intravenös	15% Zunahme
IX.	12.438	8955	6368	18.009	8259	0,7 cbcm subcutan	29% resp. 50%

Die Versuche lehren, dass in den Fällen, wo zu dem Typhus abdominalis keine Complication hinzugetreten war (Versuche I—V, IX), die Injection des Serums eine **Verminderung** der Leukocytenzahl im cbmm Blut von 20%—66% bewirkt hat. Das ist ein Ergebnis, das durchaus dem entspricht, das mit den Toxinen auf künstlichem Nährboden gezüchteter Typhusbacillen erzielt worden ist.

Von dem Augenblicke jedoch an, wo eine Complication zu dem reinen Bild des Typhus abdominalis hinzutritt, scheint sich die Beschaffenheit des Blutserums zu ändern, dergestalt, dass nun die Toxine der Staphylococcen oder anderer Erreger eitriger Entzündungen im Serum bei seiner Wirkung auf die Leukocyten das Uebergewicht erhalten. Das beweist die Hyperleukocytose im menschlichen Organismus bei Secundärinfectionen (Versuch VI) und die Steigerung der Zahl der Leukocyten nach Injection in den Fällen (Versuche VI—VIII), bei denen Abscesse, Otitis media und Meningitis cerebrospinalis den Typhus compliciert hatten.

Wir haben demnach, soweit es möglich ist, aus den wenigen Versuchen eine Schlussfolgerung zu ziehen, in der Erzeugung einer Verminderung der weissen Blutkörperchen eine specifische Wirkung der von dem Typhusbacillus producierten Toxine zu erblicken.

Aus den Versuchen mit dem Blutserum von Typhuskranken geht aber in noch eklatanterer Weise als bei den Experimenten mit den Toxinen künstlich gezüchteter Typhusbacillen und vor allen Dingen mit Regelmässigkeit die Thatsache hervor, dass bei den verwandten Mengen nach einer Stunde der Einfluss der Toxine aufgehoben ist, so dass sich bei der Zählung fast genau dieselben Resultate wie vor der Injection ergeben haben.

Des weiteren können auch wir die von Löwit sowie Jacob und Goldscheider u. a. beschriebene Beobachtung bestätigen, dass nach Ablauf der Hypoleukocytose eine Hyperleukocytose eintritt, die oft beträchtliche Grade erreichen kann.

Das Verständnis für das Wesen der Hypo- und Hyperleukocytose ist durch die Arbeiten von Löwit, Jacob und Goldscheider, Löwy und Richter angebahnt worden. Nach den Versuchen von Jacob und Goldscheider hat die schon früher vertretene Anschauung, dass es sich bei der Einwirkung dem Organismus einverleibter Substanzen auf die Leukocyten um Chemotaxis handle, an Bedeutung gewonnen, so dass es heute keinem Zweifel mehr begegnen wird, dass Chemotaxis thatsächlich dem Verhalten der Leukocyten zu Grunde liegt. Auch darüber scheint Klarheit gewonnen zu sein auf Grund der zahlreichen Versuche, die darüber angestellt worden sind, dass die Hyperleukocytose hervorgerufen wird durch eine Zufuhr leukocytärer Elemente aus denjenigen Organen, die als Bereitungsstätten der weissen Blutkörperchen gelten. Es besteht wenigstens zwischen Jacob und Goldscheider einerseits und Löwit andererseits eine Einhelligkeit in der Auffassung dieses Vorganges.

Anders verhält es sich aber mit dem Erklärungsversuch für das Zustandekommen der Hypoleukocytose. Löwit zieht aus seinen Versuchen die Schlussfolgerung, dass bei der Einwirkung solcher Substanzen, die eine Hypoleukocytose zu erzeugen im Stande sind, ein Zerfall der weissen Blutkörperchen stattfindet, den er mit dem Namen Leukolyse belegt. —

Goldscheider und Jacob sind dagegen auf Grund der mikroskopischen Organuntersuchungen, die sie an ihre Experimente angeschlossen haben, zu der Auffassung gedrängt worden, dass die Hypoleukocytose dadurch zu Stande kommt, dass eine starke Ansammlung der Leukocyten in den Capillaren der Lunge statt hat, während dieser Befund in den Capillaren der anderen Organe nicht zu erheben ist. Sie fanden an Schnitten der Lunge die Capillaren angefüllt mit viel mehr weissen Blutkörperchen, als es der Norm entspricht. Auf Grund dieser Ansammlung in den Lungencapillaren wird man in den peripheren und centralen Gefässen eine Abnahme der Zahl der Leukocyten feststellen müssen. Sodann haben die Versuche von Jacob und Goldscheider gelehrt, dass mit Hypo- resp. Hyperleukocytose der peripheren Gefässe eine entsprechende Hypo- und Hyperleukocytose der centralen einhergeht.

Auf Grund folgender Erwägung scheint mir aber das Ergebnis der Versuche von Jacob und Goldscheider nicht nur eine Deutung zuzulassen.

Löwit, Löwy und Richter[15]) fanden, dass in den Fällen, wo experimentell eine Hypoleukocytose erzeugt werden konnte, eine Erhöhung der Alkalescenz des Blutes eintrat. Da nun durch Buchner und seine Schüler eine Beziehung zwischen der baktericiden Fähigkeit des Serum und den Leukocyten nachgewiesen wurde und ferner eine Erniedrigung der Alkalescenz von einer Verminderung der baktericiden Wirkung des Blutserum begleitet zu sein scheint (Löwit), so construierten die oben genannten Autoren einen Zusammenhang zwischen der Hypoleukocytose und der Erhöhung der Alkalescenz des Blutserums. Es soll nach ihrer Annahme durch den Zerfall der Leukocyten eine Erhöhung der Alkalescenz bewirkt werden. Diese Annahme hat etwas Bestrickendes und besitzt einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit. Es wird daher zum mindesten erforderlich sein, dass bei den Versuchen von Jacob und Goldscheider der Alkalescenzgrad des Blutserums bestimmt wird, wenn durch einen experimentellen Eingriff eine Hypoleukocytose erzeugt worden ist. Auch müsste der Nachweis geführt werden, dass bei einer Hyperleukocytose die Alkalescenz des Blutes nicht zunimmt. Sollte sich das ergeben, so würde Löwits Annahme von der Leukolyse eine grosse Stütze erhalten. Wenn sich dagegen auch bei der Hyperleukocytose eine Zunahme an Alkali im Serum finden wird, so würde das an sich die Theorie von der Leukolyse nicht umstossen, sondern höchstens den Vorgang der Hyperleukocytose als einen zusammengesetzten wahrscheinlich machen, wenn auf der anderen Seite die Hypothese richtig ist, dass die baktericide Fähigkeit des Blutserums mit der Steigerung des Alkaligehaltes zunimmt.

Ausgedehnte und mannigfach variierte Versuche müssen in Zukunft diese Verhältnisse klarlegen. Nach den bisherigen Forschungen liegt die Wahrscheinlichkeit vor, dass die Erhöhung der Alkalescenz bei Hypoleukocytose durch einen Zerfall der weissen Blutkörperchen bewirkt wird und dieser Vorgang sich mit der von Jacob und Goldscheider beobachteten Ansammlung von Leukocyten in den Capillaren der Lunge combiniert.

Wenn wir nunmehr eine zusammenfassende Betrachtung unserer Versuche anstellen, so gelangen wir zu folgendem Gesamturtheil:

I. Die Zahl der Versuche ist zu gering, als dass sie gestattete, schon jetzt ein abschliessendes Urteil über die Wirkung der

Toxine des Bact. typhi und des Bact. coli commune auf die Leukocyten zu fällen; immerhin berechtigt der Ausfall der angestellten Versuche aber schon zu einem vorläufigen Urteil.

II. Bei Injection der Toxine des Bact. typhi rufen diese anfänglich eine Hypoleukocytose hervor, die von einer Hyperleukocytose gefolgt wird.

III. Bei Injection der Toxine des Bact. coli commune rufen diese von Anbeginn an eine Hyperleukocytose hervor, die im weiteren Verlaufe steigt.

IV. Bei Injection von Blutserum, das von typhuskranken Menschen gewonnen wurde, erzeugte dieses eine anfängliche Hypoleukocytose, die von einer excessiven Hyperleukocytose gefolgt war.

V. Es scheint in dem verschiedenen Verhalten der Toxine des Bact. typhi und des Bact. coli commune gegenüber den Leukocyten ein neues differential-diagnostisches Merkmal für die beiden Bakterien gefunden worden zu sein, das eine Trennung der beiden ermöglicht.

VI. Die Wirkung des Typhusserum ist als eine specifische aufzufassen.

VII. Complicationen des Typhus abdominalis durch Secundärinfectionen scheinen eine Aenderung in der Wirkung des Blutserums zu erzeugen durch ein Ueberwiegen der Toxine der Erreger der eitrigen Entzündungen.

VIII. Die angestellten Versuche müssen mehrfachen Modificationen unterworfen werden.

Es ist festzustellen, ob bei Erhöhung der Dosis der injicierten Toxine eine stärkere Wirkung eintritt.

Des weiteren ist zu prüfen, bei welchem unteren Grenzwert der injicierten Dosis die verschiedene Wirkung der Toxine der beiden Bakterien schon zu Tage tritt. Dadurch würde der untere Schwellenwert für die zu injicierende Dosis bestimmt.

Sodann muss untersucht werden, ob nicht mit dem Wechsel in dem Alter der Bouilloncultur ein verschieden grosser Einfluss ausgeübt wird, bedingt durch eine verschieden grosse Virulenz der Bakterien.

Litteraturverzeichnis.

1) Unkelhäuser, Beitrag zum Idenditätsnachweis des Typhusbacillus und des Bact. coli. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.

2) Dunbar, Ueber den Typhusbacillus und den Bacillus coli communis. Zeitschrift f. Hygiene Bd. XII.

3) Elsner, Untersuchungen über elektives Wachstum der Bact. coli-Arten und des Typhusbacillus und dessen diagnostische Verwertbarkeit. Zeitschrift für Hygiene Bd. XXI.

4) Brieger, Ueber die klinische Bedeutung des Elsner'schen Typhusnachweises. Deutsch. med. Wochenschr. 1895 No. 50.

5) Jemma, Beitrag zum Nachweis der Eberth'schen Bacillen in den Faeces von Typhuskranken. Münch. Med. Woch. 1897 No. 33.

6) Capaldi und Proskauer, Beiträge zur Kenntnis der Säurebildung bei Typhusbacillen und Bact. coli. Zeitschr. f. Hygiene Bd. XXIII.

7) Schild, Eine Typhusepidemie mit nachweisbarer Entstehungsursache und die Diagnose des Typhus mittelst Formalin. Zeitschr. f. Hygiene Bd. XVI.

8) R. Pfeiffer, Die specifische Immunitätsreaction der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hygiene Bd. XXI.

9) R. Pfeiffer, Zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen vermittelst Serum der gegen Typhus immunisierten Tiere. Deutsche med. Wochenschrift 1896. S. 185.

10) Gruber, Theorie der activen und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprocesse. Münch. med. Woch. 1896 No. 9.

11) Gruber, Beitrag zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr. 1897 No. 17 u. 18.

12) Gruber, Wiener med. Wochenschr. 1896, No. 11 und 12.

13) Jacob und Goldscheider, Ueber die Variationen der Leukocytose. Zeitschrift f. klin. Medicin Bd. XXV Heft 5—6. 1894.

14) Löwit, Ueber die Beziehungen der Leukocyten zur baktericiden Wirkung und zur alkalischen Reaction des Blutes und der Lymphe. 1897. Beiträge zur pathol. Anatomie von Ziegler.

15) Löwy und Richter, Ueber Aenderung der Blutalkalescenz bei Aenderung im Verhalten der Leukocyten. 1895. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 33.

Es sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. Bohland für die gütige Ueberweisung dieser Arbeit, die freundliche Unterstützung und Anleitung, die er mir bei ihrer Anfertigung gewährte, und die Durchsicht derselben, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Mein Dank gebührt auch den Herren Prof. Dr. Kruse, der mir in liebenswürdiger Weise die zu verwendenden Kulturen überliess, Dr. Roeder und Dr. Strasburger, Assistenzärzten der medicinischen Klinik, durch deren Entgegenkommen es mir möglich war, das Krankenmaterial der Klinik zu benutzen. —

Vita.

Geboren wurde ich, Friedrich Steinhaus, evangelischer Confession, als Sohn des Kaufmanns Herman Steinhaus und seiner Gattin Alwine geb. Bertenburg, zu Mülheim a. d. Ruhr am 4. Juni 1876. — Von Ostern 1882 bis Ostern 1885 besuchte ich die Vorschule, von Ostern 1885—1894 das Gymnasium meiner Vaterstadt, das ich Ostern 1894 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ich widmete mich zunächst an der Universität Bonn dem Studium der Medicin und bestand hier am Schlusse einer viersemestrigen Studienzeit das tentamen physicum. Darauf wandte ich mich zur Ableistung meiner activen Militärpflicht mit der Waffe nach München und genügte derselben beim 2. kgl. bayr. Infant.-Regiment „Kronprinz". — Das Wintersemester 1896/97 verbrachte ich an der Universität Berlin, um hier den einleitenden klinischen und pathologischen Studien obzuliegen. Im Sommersemester 1897 kehrte ich nach Bonn zurück und bestand hier am 4. März 1898 das examen rigorosum. Meine akademischen Lehrer an den verschiedenen Hochschulen, denen ich an dieser Stelle meinen öffentlichen Dank für die Anleitung abstatten möchte, die sie mir während meiner Ausbildungszeit durch ihren Unterricht zu teil werden liessen, waren in

Bonn:

Anschütz, Binz, Bleibtreu, Burger, Doutrelepont, Finkler, Fritsch, Koester, Kochs, Kayser, Kekulé von Stradonitz, †, Klinger, Kruse, Leo, Ludwig, Nussbaum, Pelman, Peters, Pletzer, Pflüger, Rieder, Schede, Fr. Schultze, E. Schultze, Schmidt, Schiefferdecker, Saemisch, Strasburger, Ungar, von la Valette St. George, Walb, Witzel, Wendelstadt.

München:

Buchner.

Berlin:

Gusserow, Hansemann, Hildebrand. O. Hertwig, Liebreich, Strauss, Waldeyer.

Durch die freundliche Vermittlung des Herrn Dr. Strasburger wurde es mir ermöglicht, an der medicinischen Klinik das Amt eines Amanuensen zu versehen, wofür ich Herrn Dr. Strasburger grossen Dank zolle.